

何が見えるかどこまで見えるか

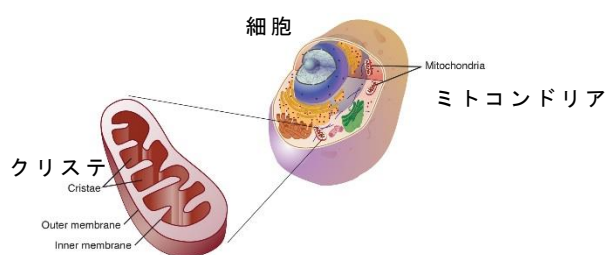
◆細胞内を生きたまま観察できる方法が開発されている

2019年7月、大阪大学大学院歯学研究科、ライオンなどの研究グループは、独自の走査電子誘電率顕微鏡（SE-ADM）と、超解像蛍光顕微鏡を併用して骨形成の初期過程を生きたまま解明したと発表した。骨を作り出す骨芽細胞が基質小胞と呼ばれる部分で骨の原料を生成する様子を観察した。

骨形成の初期段階の解明は、骨粗鬆症や歯周病といった硬組織疾患の病態解明や治療法の開発につながると期待される。

一方、19年7月、名古屋大学や東京大学などの研究グループは、ミトコンドリアの内膜構造を超解像STED顕微鏡によって、生きたまま鮮明に可視化することに成功したと発表した。

ミトコンドリアは、ヒトをはじめとする真核細胞の中にある細胞小器官であり、エネルギーを産生するはたらきを持っている。ミトコンドリアは内膜と外膜という袋状の構造を持っており、内膜は折り畳まれた「クリステ」



出所：米国NIH
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mitochondria>

と呼ばれる膜構造を形成している。クリステの構造の変化は、細胞のエネルギー代謝に関係するだけでなく、パーキンソン病やミトコンドリア病などの神経変性疾患とも関連すると考えられている。

研究グループは、ミトコンドリアの内膜を特異的に標識する蛍光標識剤を新たに開発し、誘導放出という、レーザーの発信などに応用されている現象を利用した誘導放出抑制超解像顕微鏡を用いて観察に成功した。

この標識剤は、診断薬として応用できるとともに、開発されたシステムはミトコンドリアに関連した疾患の治療薬開発のツールとして利用できる。

◆細胞の内部構造と分子の分布を同時に見る方法が開発された

19年7月、東京大学大学院理学系研究科などの研究グループは、市販の位相差

顕微鏡に赤外レーザー光を照射するユニットを装着するだけで、通常の顕微画像の上に分子の空間分布画像を重ねる新技術の開発に成功したと発表した。

タンパク質分子に含まれるペプチド結合の分子振動に共鳴する波長の赤外光を照射することにより、位相差顕微鏡で得られる画像の上に、細胞の核の周辺に存在する特定のタンパク質がどこに分布しているかを重ねて表示できるようにした。細胞の内部構造だけでなく、構造と機能の関係について詳しい情報を得ることができると考えられている。

簡便、安価なシステムであり、基礎科学の研究だけでなく、病気の診断や工業製品・食品の品質検査などといった応用への展開が可能である。

細胞内部の構造とその変化を直接観察する方法としては、蛍光顕微鏡と高速カメラを組み合わせた方法などが開発されている。また、細胞内の分子の分布を観察する方法としては、試料を極低温に冷やして分子の動きを完全に止めることにより、高解像度で蛍光観察を行うクライオ蛍光顕微鏡などが開発されている。

上記3つの細胞内部の観察技術は、こうした一連の技術開発の一環であり、対象とする細胞に適した着実な進歩である。

◆がんの診断や手術に役立つシステムが開発されている

19年7月、群馬大学重粒子線医学推進機構などの研究グループは、医療用コンプトンカメラで、臨床試験を行ない、人体に投与した2種類の診断薬剤が特定の臓器に集積している様子を同時に可視化することに成功したと発表した。

がんの診断や臓器の機能の検査を行なうためには、PET（陽電子放射断層撮影装置）や、SPECT（単一光子放射断層撮影装置）というガンマ線を測定する装置による観察が必要である。しかし、PETとSPECTでは、利用するガンマ線のエネルギーが異なり、別々に観察を行うことしかできなかった。

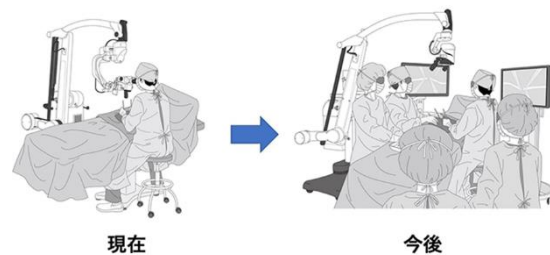
研究グループは、宇宙観測用に開発されたコンプトンカメラというガンマ線をイメージングできる装置を開発し、広いエネルギー範囲のガンマ線を精度よく識別しながら、効率よく検出することを可能にした。

これまで、マウスなどを用いた研究は報告されていたが、臨床試験の研究例はなかった。今回の臨床試験では、肝臓と腎臓の画像を1台のカメラで可視化することができた。この方法を用いれば、被曝量が軽減できるとともに検査時間が節

約できる。さらに新たな診断技術、診断薬の開発につながる可能性がある。

一方、19年7月、京都大学などの研究グループは、手術用4K-3Dビデオ顕微鏡を新たに開発したと発表した。従来の顕微鏡手術では、高倍率にすると焦点深度が浅くなるという欠点があった。今回開発された装置では、焦点深度±5mmを達成し、毛髪の1/10という細い縫合糸を4K画像ではっきりと立体的に見ることができる。また、従来の顕微鏡手術では顕微鏡をのぞく必要があったが、今回開発されたシステムではモニターの4K画面を見ることができるため、外科医の身体的負担を軽減できる。さらに複数の外科医が同じ画面を見ることができるため、教育・育成にも活用できる。

PET、SPECTの同時測定や4K-3Dビデオ顕微鏡は、患者や外科医の負担の軽減に寄与するだけでなく、より高度で安全な医療の提供につながっていく。



◆鉄鋼材料の変化の過程を観察することに成功した

19年7月、京都大学大学院工学研究科などの研究グループは、熔融した鉄鋼材料が凝固する過程を、大型放射光施設SPring-8の放射光を利用したX線イメージングにより観察することに成功したと発表した。鉄の熔融温度は1,500℃以上であり、凝固していく鉄の内部を直接観察することは困難であったが、高輝度X線を利用することで、ありのままに観察することが可能となった。製鉄における欠陥形成のメカニズムの解明や鋼材の組織制御が可能となり、鉄鋼の生産性向上や材料特性の向上につながる可能性が開けてきた。

◆間接的ではあるが金属などの内部を観察する技術が開発された

19年5月、物質・材料研究機構の研究グループは、窒化ガリウム（GaN）に注入した微量なマグネシウム（Mg）の分布や電気的狀態を、ナノスケールで可視化することに成功したと発表した。

試料に電子線を照射した際に放出される光を検出するカソードルミネッセンス法を用いることで、Mgは表面付近では活性化されていなくて、表面から数10nmのところまで活性化していることがわかった。さらに、電子線の代わりにレーザーパ

ルス照射するアトムプローブトモグラフィーを用いることで、Mgの濃度が高くなると、ある温度ではMgが円盤状やロッド形状に析出することがわかった。

GaNは、現在、主に青色発光ダイオードの材料として用いられている半導体だが、電気自動車用の省エネ型パワー半導体などへの応用が期待されている。今回開発された技術を応用することにより、GaNパワー半導体を量産するためのMg注入条件の最適化が図られると期待されている。

一方、19年7月に東京工業大学理学院化学系の研究グループは、原子スイッチの電気特性を精密計測することで、スイッチ内部に埋もれていて、確認できなかった金属のフィラメントを直接観測することに成功したと発表した。

原子スイッチは、従来の電子の移動を制御するスイッチに対して、金属原子の移動を制御して動作させる新しい原理のデバイスである。電源を切ってもデータが消えず、待機時の電力が不要といった特性を持っている。

研究グループは、振動に由来する電気伝導度の微弱な変化から、原子スイッチ内に単体の銀のフィラメントが形成されていることを明らかにし、原子スイッチの動作機構が、金属のフィラメントの形成と破断によることを確認した。

可視化といっても、蛍光顕微鏡のように直接目で見るわけではないが、これまで知ることのできなかった金属内部の状況をナノスケールで観察できるようになり、次世代デバイスの開発が推進されると考えられる。

◆ミュオンを使った金属内部の原子の挙動を観測する技術が開発された

19年4月、高エネルギー加速器研究機構などの研究グループは、ミュオンを使ったその場観察の手法により水素貯蔵物質からの水素脱離反応の仕組みを観測したと発表した。

ミュオンは、素粒子の中の一つであり、宇宙線として地表へ降り注いでいる。最近では、名古屋大学の研究グループがエジプトのピラミッドの内部構造や、福島第一原子力発電所の原子炉内の観察に利用している。

材料の開発のためには、まず「見る」ことが重要であり、電子線やミュオンを利用するといった、これまでにない手法を用いたその場観察方法などが次々と開発されている。

【松村晴雄】